

## Изучение ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных

А.В. Елыкова, В.С. Орлова

Научный руководитель – д.м.н., проф. М.И. Чурносков

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Белгород, Россия

## Study of the Associations of Molecular Genetic Markers and Morphological Characteristics of the Placenta in Pregnant Women

A.V. Elykova, V.S. Orlova

Scientific Advisor – DMedSci, Prof. M.I. Churnosov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

До настоящего времени преэклампсия остается одним из самых тяжелых осложнений беременности. В России частота преэклампсии из года в год увеличивается и достигает 16–21% [2]. По данным И.С.Сидоровой [3], частота развития преэклампсии в последнее десятилетие возросла в 2,3 раза. Преэклампсия является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, которое приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода, которая нередко приводит к его ante- и интранатальной гибели. На сегодняшний день определен широкий спектр генов, неблагоприятные варианты которых могут опосредовать возникновение преэклампсии [1]. По современным представлениям, преэклампсия является мультифакториальным заболеванием. Важную роль в патогенезе некоторых мультифакториальных заболеваний играет полиморфизм генов вазоактивных гормонов. В соответствии с этим нами проведено изучение ассоциации генетических полиморфизмов параоксоназы 2 (S311CPON2) и предсердного натрийуретического пептида (-1837G/AANP) с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией.

### Пациенты и методы

Выборка беременных была сформирована на базе перинатального центра областной клинической больницы г. Белгорода (общий объем выборки составил 456 беременных). В выборку включены женщины русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья России. Клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Среди беременных 209 пациенток было с физиологическим течением гестации и 250 женщин с беременностью, осложненной преэклампсией: 95 беременных с преэклампсией легкой степени тяжести, 100 – с преэклампсией средней степени тяжести и 55 – с тяжелым течением преэклампсии. Среди беременных (n=331) проведена оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока на аппарате «Алока α10». В исследуемой выборке у 77 (23,55%) женщин плацента находилась в стадии компенсации, у 192 (58,10%) – в стадии субкомпенсации, а у 61

(18,35) – в стадии декомпенсации. Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8–9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (pH=8,0). Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров. Электрофоретическое разделение продуктов амплификации проводили в 2% агарозном геле, предварительно окрашенном бромистым этидием. Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2. С целью оценки соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди–Вайнберга, использовали критерий  $\chi^2$ .

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что наблюдаемое распределение генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (табл. 1).

В результате исследования беременных с преэклампсией легкой степени тяжести частота гомозигот -1837GG ANP составила 92,63%, гетерозигот -1837GA – 7,37%, гомозигот -1837AA – 0,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 96,32% и 3,68% соответственно. У женщин со средней степенью тяжести преэклампсии частота гомозигот -1837GG ANP составила 94,00%, гетерозигот -1837GA – 6,00%, гомозигот -1837AA – 0,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 97,00% и 3,00% соответственно. У беременных с тяжелой степенью частота гомозигот -1837GG составила 90,90%, гетерозигот -1837GA – 9,10%, гомозигот -1837AA – 0,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 95,45% и 4,55% соответственно. В результате проведенного комплексного анализа частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией и беременных без преэклампсии статистически достоверных отличий выявлено не было ( $p>0,05$ ). При изучении беременных имеющих плаценту в

**Таблица 1. Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации полиморфных маркеров гена параоксоназы 2 (S311CPON2) и предсердного натрийуретического пептида (-1837 G/AANP) среди женщин с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью**

Локусы, показатели		Женщины с нормально протекающей беременностью (n=209)	Беременные с преэклампсией (n=250)
S311CPON2	$\Sigma N$	209	246
	$N_o(N_e)$	SS	108 (110,55)
		SC	88 (82,91)
		CC	13 (15,55)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,79 (>0,05)	1,32 (>0,05)
	$H_o(H_e)$	0,42 (0,40)	0,40 (0,38)
+1837G/AANP	D (t)	+0,06 (0,62)	+0,07 (0,74)
	$\Sigma N$	209	250
	$N_o(N_e)$	GG	194 (194,27)
		GA	15 (14,46)
		AA	0 (0,27)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,29 (>0,05)	0,35 (>0,05)
	$H_o(H_e)$	0,07 (0,07)	0,07 (0,07)
	D (t)	+0,04 (0,10)	+0,04 (0,12)

Примечание:  $\Sigma N$  – объем выборки;  $N_o$  – наблюдаемое распределение фенотипов;  $N_e$  – ожидаемое распределение фенотипов;  $\chi^2_{(HWE)}$  – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для  $\chi^2_{(HWE)}$ ;  $H_o$  – наблюдаемая гетерозиготность;  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

стадии компенсации частота гомозигот -1837GG ANP составила 20,78%, гетерозигот -1837GA – 49,35%, гомозигот -1837AA – 29,87%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 45,55% и 54,55% соответственно. У женщин, имеющих плаценту в стадии субкомпенсации, частота гомозигот -1837 GG CMA составила 18,85%, гетерозигот -1837GA – 50,26%, гомозигот -1837AA – 30,89%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 43,98% и 56,02% соответственно. У беременных имеющих плаценту в стадии декомпенсации частота гомозигот -1837 GG составила 11,67%, гетерозигот -1837GA – 48,33%, гомозигот -1837AA – 40,00%, частоты аллелей -1837G и -1837A равны 35,83% и 64,17% соответ-

ственно. Аналогичной направленности результаты получены для гена S311CPON2: частота гомозигот 311CC беременных с преэклампсией легкой степени тяжести составила 4,25%, гетерозигот 311SC – 41,49%, гомозигот -311SS – 54,26%, частоты аллелей -311C и -311S равны 25,00% и 75,00% соответственно. У женщин со средней степенью тяжести преэклампсии частота гомозигот -311CCPON2 составила 5,05%, гетерозигот -311SC – 38,38%, гомозигот -311SS – 56,57%, частоты аллелей -311C и -311S равны 24,24% и 75,76% соответственно. У беременных с тяжелой степенью тяжести частота гомозигот -311CC составила 5,66%, гетерозигот -311SC – 41,51%, гомозигот -311SS – 52,83%, частоты аллелей -311C и -311S равны 26,42% и 73,58% соответственно. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов беременных с преэклампсией и беременных без преэклампсии статистически достоверных отличий выявлено не было (p>0,05). Среди беременных имеющих плаценту в стадии компенсации частота гомозигот -311CCPON2 составила 6,49%, гетерозигот -311SC – 49,35%, гомозигот -311SS – 44,16%, частоты аллелей -311C и -311S равны 31,17% и 68,83% соответственно. У женщин имеющих плаценту в стадии субкомпенсации частота гомозигот -311CC составила 5,79%, гетерозигот -311SC – 36,84%, гомозигот -311SS – 57,37%, частоты аллелей -311C и -311S равны 24,21% и 75,79% соответственно. У беременных имеющих плаценту в стадии декомпенсации частота гомозигот -311CC составила 1,67%, гетерозигот -311SC – 41,66%, гомозигот -311SS – 56,67%, частоты аллелей -311C и -311S равны 22,50% и 77,50% соответственно.

### Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования не выявлено ассоциаций молекулярно-генетических маркеров гена параоксоназы 2 (S311CPON2) и предсердного натрийуретического пептида (-1837G/AANP) с морфологическими изменениями плаценты у беременных с преэклампсией.

### Литература

1. Мозговая Е.В., Михайлин Е.С., Иващенко Т.Э. и др. Возможности современной генетики в определении наследственной предрасположенности к гестозу // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010. 151 с.
2. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. рекомендации. СПб, 2003.
3. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003. 416 с.